

PRODUCTION OF 4-CHLORO-3-HYDROXYBUTYRONITRILE

Patent number: JP5310671
Publication date: 1993-11-22
Inventor: YOSHIMURA HIROYUKI others: 02
Applicant: DAISO CO LTD
Classification:
- international: C07C255/12; C07C253/16
- european:
Application number: JP19920121816 19920514
Priority number(s):

Report a data error here

Abstract of JP5310671

PURPOSE: To obtain 4-chloro-3-hydroxybutyronitrile in high purity and yield by reacting epichlorohydrin with a prussic acid salt under weak basic conditions.

CONSTITUTION: When epichlorohydrin is made to react with a prussic acid salt to produce 4-chloro-3-hydroxybutyronitrile, the reaction liquid is kept to weak basic by adding a mineral acid thereto. pH of the liquid is 8.0-10.0 and an anionic inorganic acid having low nucleophilic property is used as the mineral acid and the mineral acid and the prussic acid alkali metallic salt are preferably simultaneously dropped to epichlorohydrin.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-310671

(43) 公開日 平成5年(1993)11月22日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 255/12		6917-4H		
253/16		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数4 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平4-121816	(71) 出願人	000108993 ダイソー株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号
(22) 出願日	平成4年(1992)5月14日	(72) 発明者	芳村 宏幸 兵庫県尼崎市大島2丁目35番4号
		(72) 発明者	古川 喜朗 大阪府大阪市東住吉区南田辺5丁目5番4号
		(72) 発明者	竹平 喜和 兵庫県伊丹市鈴原町5-5-4
		(74) 代理人	弁理士 門多 透

(54) 【発明の名称】 4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの製造方法

(57) 【要約】

【目的】 エピクロルヒドリンを弱塩基性条件下、青酸塩と反応させて高純度、高収率で4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルが得られる方法を提供する。

【構成】 エピクロルヒドリンと青酸塩とを反応させて4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを製造する際、鉍酸を添加して弱塩基性に保つ。液のpHは8.0~10.0であり鉍酸として陰イオンの求核性の低い無機酸を用い青酸アルカリ金属塩と同時に滴下するのが好ましい。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エピクロルヒドリンを弱塩基性条件下、青酸塩と反応せしめるにあたり、鉍酸を添加して弱塩基性を保つことを特徴とする4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの製造方法。

【請求項2】 エピクロルヒドリン及び4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルが光学活性体である請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 弱塩基性条件がpH8.0～10.0である請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】 青酸塩がアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の青酸塩である請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの製造方法に関するものである。さらに詳しくは、エピクロルヒドリンを青酸塩と反応させる4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルは、医薬品、及び生理活性物質を合成するための中間体、あるいは液晶材料、その他各種の合成中間体として有用な物質である。例えば心臓疾患等の治療剤として用いられているL-カルニチンは、光学活性な4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルにトリメチルアミンを反応させた後、酸加水分解することにより高純度のものが得られる。

【0003】 エピクロルヒドリンから4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを合成する従来の方法としては、(1) エピクロルヒドリンと液体青酸とを耐圧容器中で数日間加熱することにより合成する方法 (Hormann, Ber., 12, 23 (1879))、(2) シアン化カリウムを触媒として用い、エピクロルヒドリンと青酸とを反応せしめることにより合成する方法 (F. Binon, Bull. Soc. Chim. Belges., 72, 166 (1963))、(3) エピクロルヒドリンにシアン化ナトリウムカリウム複塩の水溶液と酢酸水溶液とを同時添加して中性条件下 (pH7) で反応せしめることにより合成する (Culvenor, J. Chem. Soc., 3123 (1950))、の3つが知られている。

【0004】 しかしながら、(1)の方法では、液体青酸が危険である上に耐圧容器を用いなければならず、反応時間も長くて工業的でないこと、(3)の方法では、耐圧容器は必要としないが収率65%と低いこと、(2)の方法は(1)と同様、青酸の取扱いが危険であり、さらに副反応を抑えるための反応温度の調節が困難であること等が問題である。

【0005】 一方光学活性な4-クロロ-3-ヒドロキ

2

シブチロニトリルを得る方法として、D-マントニトリルを出発原料とする方法 (特開昭57-165352号公報)、光学活性3-ハロゲノ-2-アルカノイルオキシプロピルアリアルスルホネートと青酸塩とを反応させる方法 (特開昭62-212356号公報) があるが、前者では、4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの合成までに7段階の工程を要すること、後者では、反応時間が19～24時間と比較的長く、また原料である光学活性3-ハロゲノ-2-アルカノイルオキシプロピルアリアルスルホネートを得るための光学分割にクロマトグラフィーを用いる等、工業的には不適当である。

【0006】 さらに、本出願人の出願に係わる特開昭63-316758号公報においては、エピクロルヒドリンを弱塩基性条件下青酸塩と反応せしめる技術が記載され、その際酢酸水溶液を用いて弱塩基性を維持することにより4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを得る例が開示されている。しかしながらこの方法により得られる4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルには、エピクロルヒドリンに酢酸が付加した副生成物が混入し、分離困難なために目的生成物の化学純度が低下するという欠点があった。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上述の問題点を解決するため鋭意検討を行った結果、本発明を完成したものです。すなわち、エピクロルヒドリンを弱塩基性条件下、青酸塩と反応せしめるにあたり、鉍酸を添加して弱塩基性を保つことを特徴する4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの製造方法である。

【0008】 本発明の方法は、ラセミ体の4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの合成のみならず光学活性体の合成にも適用できる。例えば本出願人による特開昭61-132196号、特開昭62-6697号、特開平3-180196号及び特開平3-180197号に記載の方法、すなわちシュードモナス属、又はアルカリゲネス属に属する細菌、又は培養菌体を用いて得られる光学活性なエピクロルヒドリンを用いればラセミ化はほとんど起らず、光学純度の高い4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルが得られる。以下本発明を詳細に説明する。

【0009】 エピクロルヒドリンより4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを合成する反応は青酸の付加反応である。その際、反応液のpHの調整が目的生成物の収率に大きく関係し、pH8.0～10.0で行うのが好ましい。この範囲外のpHでは副反応のために収率が低下し、またpH7.0以下では青酸ガス発生危険性がある。pH値をこの範囲内に保つために用いる鉍酸としては、陰イオンの求核性の低い無機酸が好ましく、具体例としては硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸、過塩素酸塩等が挙げられるが、より好ましいのは硫酸である。鉍酸水溶液の濃度については特に制限はないが、濃度が低

い場合は釜効率が低く工業的に不利である。pHを上記範囲に保つため、反応系に青酸塩の水溶液と鉍酸の水溶液を同時に滴下していくのが通常である。反応溶媒として好ましいのは水、もしくは水とアルコールの混合溶媒、より好ましくは水である。

【0010】本反応に用いる青酸塩としてはシアン化カリウム、シアン化ナトリウム等の青酸アルカリ金属塩、シアン化カルシウム等の青酸アルカリ土類金属塩が好ましく、これらの中でも工業的に入手の容易なシアン化カリウム、シアン化ナトリウムが特に好ましい。青酸塩の使用量は原料であるエピクロルヒドリン1モルに対し、好ましくは1.0~3.0モルであり、より好ましくは1.1~1.5モルである。3.0モルより多く使用しても、収率の向上は見られず経済的に不利である。本反応の温度は、好ましくは5~40℃、より好ましくは15~30℃、さらに好ましくは20~25℃である。5℃未満では反応の進行は極めて遅く、40℃を超えると副反応が顕著になり収率が低下する。反応は通常3~24時間で終了する。この様にして得た4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルは、溶媒抽出、活性炭処理、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の精製手段を用いて精製される。

【0011】

【実施例、比較例】以下、実施例、比較例により本発明を具体的に説明する。例中、組成%はいずれも重量基準である。

【0012】実施例1

ラセミ体エピクロルヒドリン(50g, 0.541mol)と水(122ml)の混合物を20~25℃で攪拌しながら、シアン化カリウム(53.6g, 0.825mol)の水溶液(水228ml)と65%硫酸(50ml)を1時間かけて同時に滴下した。その際、液性をpH8.0~10.0、温度20~25℃に保った。滴下終了後8時間攪拌し、析出した硫酸カリウムを吸引ろ過にて除いた後、ろ液、及び硫酸カリウムを酢酸エチルで抽出(500ml×4回)し溶媒を留去した。残渣を減圧蒸留し、106~111℃/3mmHgの留分として、無色油状の4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリル58.5gを得た。収率90.6%、化学純度99.6%であった。

【0013】実施例2

実施例1において、65%硫酸の代わりに50%リン酸(50ml)を用いた以外はすべて同様に合成を行った。滴下終了後8時間攪拌し、実施例1と同様の後処理を行い、96~98℃/1mmHgの留分として56.3gを得た。収率87.2%、化学純度99.3%であった。

【0014】実施例3

実施例1において、65%硫酸の代わりに85%硝酸(54ml)を用いた以外はすべて同様に合成を行っ

た。滴下終了後9時間攪拌し、実施例1と同様の後処理を行い、104~110℃/3mmHgの留分として54.9gを得た。収率85.0%、化学純度98.9%であった。

【0015】実施例4

(S)-エピクロルヒドリン(164g, 1.77mol, 99.3% e. e.)と水(400ml)の混合物を20~25℃で攪拌しながら、シアン化カリウム(176g, 2.70mol)の水溶液(水750ml)と65%硫酸(174ml)を2時間かけて同時に滴下した。その際、液性をpH8.0~10.0、温度20~25℃に保った。滴下終了後8時間攪拌し、析出した硫酸カリウムを吸引ろ過にて除いた後、ろ液、及び硫酸カリウムを酢酸エチルで抽出(750ml×3回)し溶媒を留去した。残渣を減圧蒸留し、94~100℃/1mmHgの留分として無色油状の(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリル173gを得た。収率82.0%、化学純度99.0%、 $[\alpha]_D^{25} = -17.8^\circ$ (c=1.0, MeOH)。また、 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸エステルとした後、高速液体クロマトグラフィー(島津製作所製LC-9A, 溶媒ヘキサン:エーテル=85:15 (V/V), 流速3ml/min, 波長235nm, カラムDAISOPAK SP-120-5-SILダイソー社製商品名)を用いた分析の結果、上記(S)-4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルの光学純度は98.7% e. e. であった。

【0016】実施例5

実施例4において、65%硫酸の代わりに50%リン酸(171ml)を用いる以外はすべて同様に合成を行った。滴下終了後8時間攪拌し実施例4と同様の後処理を行い、93~99℃/1mmHgの留分として172.3gを得た。収率81.3%、化学純度98.8%、 $[\alpha]_D^{25} = -17.6^\circ$ (c=1.0, MeOH)。また、実施例5と同様の分析の結果、光学純度は98.4% e. e. であった。

【0017】実施例6

実施例4において、65%硫酸の代わりに85%硝酸(173ml)を用いる以外はすべて同様に合成を行った。滴下終了後9時間攪拌し、実施例4と同様の後処理を行い、93~100℃/1mmHgの留分として172.1gを得た。収率81.2%、化学純度98.5%、 $[\alpha]_D^{25} = -17.6^\circ$ (c=1.0, MeOH)。また、実施例4と同様の分析の結果、光学純度は98.3% e. e. であった。

【0018】比較例1

実施例1において、液性をpH6.5~7.5にした以外はすべて同様に合成を行った。滴下終了後23時間攪拌し、実施例1と同様の後処理を行い、102~109℃/3mmHgの留分として42.6gを得た。収率6

5

6.0%、化学純度94.0%であり、共に実施例1より劣っていた。

【0019】比較例2

実施例1において、65%硫酸の代わりに20%酢酸水溶液(350ml)を用いて合成を行った。滴下終了後9時間攪拌し、実施例1と同様の後処理を行い、103~111℃/3mmHgの留分として48.6gを得た。収率75.3%、化学純度88.8%(酢酸との付加副生成物11.0%)であり、共に実施例1より劣っていた。

【0020】

6

【発明の効果】本発明の方法による反応は、常温、常圧で行うことができ、青酸の様な取扱いの困難なものを使用せず、短時間、及び簡単な操作により副生成物も少なく、高純度、高収率で4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを製造することができる。また、本発明の方法に従って光学活性なエピクロルヒドリンを出発原料として用いた場合、ラセミ化が極めて少なく、光学純度の高い光学活性4-クロロ-3-ヒドロキシブチロニトリルを製造することができ、工業的製法として極めて有利な方法である。

10